

Association chimiothérapie et radiothérapie dans les cancers de la vessie : une alternative à la chirurgie ?

Christophe Hennequin, Jean Menard, Laurent Quero

Le traitement de référence des carcinomes infiltrants de la vessie est la cystectomie, de plus en plus souvent précédée d'une chimiothérapie première. Cependant, cette approche est souvent mutilante, une entérocystoplastie ne pouvant être proposée que dans 50 % des cas et n'offrant pas une qualité de vie urinaire similaire à une vessie en place. Certains patients refusent donc la cystectomie, d'autres ne peuvent pas être opérés du fait de leur âge ou de leurs comorbidités.

Des approches conservatrices de la vessie qui existent, résection endoscopique isolée ou précédée de chimiothérapie, cystectomie partielle... la chimioradiothérapie est celle qui a le plus long recul et le plus de données publiées. Alternative conservatrice à la chirurgie radicale, elle permet de proposer un traitement à visée curative aux patients inopérables ; cependant, ses indications sont bien précises et elle n'a pas été comparée de manière directe à la chirurgie par un essai de phase III.

Quel schéma thérapeutique ?

Le traitement conservateur des cancers de la vessie comporte en pratique cinq étapes (v. figure) :

- résection endoscopique tumorale la plus complète possible ;
- chimioradiothérapie concomitante à la dose de 45 à 50 Gy ;

Service d'oncologie-radiothérapie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 75010 Paris, France
christophe.hennequin@sls.aphp.fr

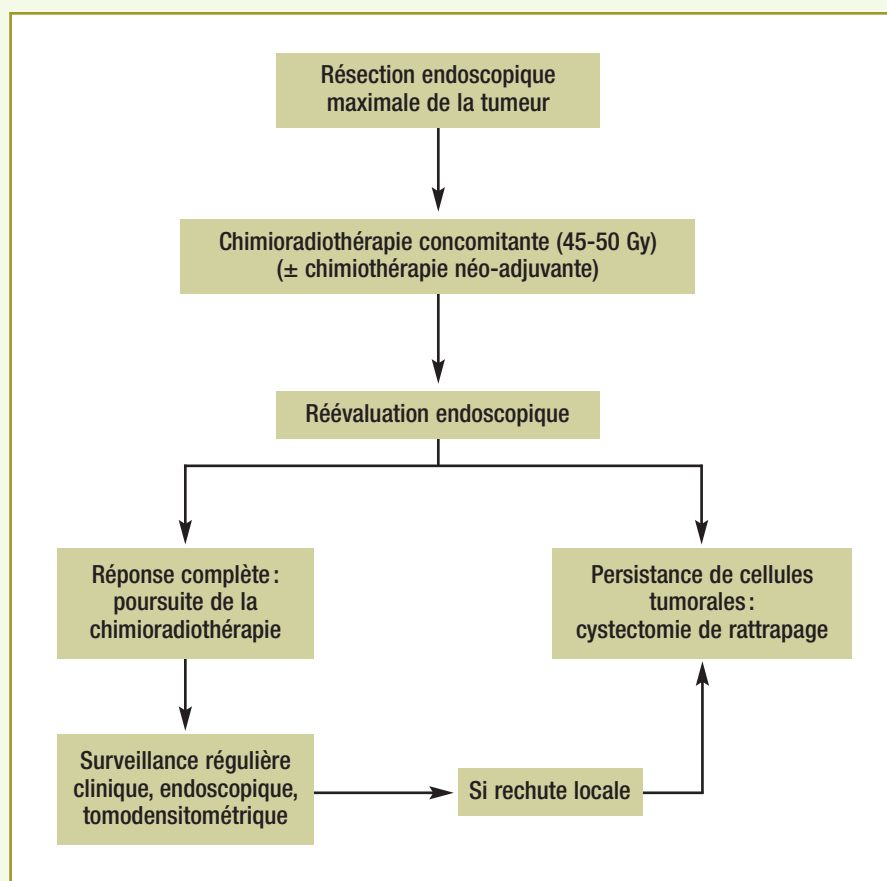


FIGURE Schéma thérapeutique d'un traitement conservateur de la vessie par chimioradiothérapie.

- réévaluation endoscopique et cystectomie de rattrapage en cas de persistance de cellules tumorales ;
- en cas de réponse complète, complément de dose de 15 à 24 Gy sur la vessie, toujours en association à la chimiothérapie ;
- puis surveillance régulière clinique, endoscopique et tomodensitométrie ;

cystectomie de rattrapage en cas de récurrence endovésicale isolée.

Résultats

La radiothérapie repose toujours sur une irradiation de l'ensemble de la vessie à la dose de 60 à 66 Gy en fractionnement classique, soit 30 à 33 séances de 2 Gy

TABLEAU Principales séries chirurgicales, de chimioradiothérapie et essais randomisés comparant radiothérapie et chimioradiothérapie

Série	Nombre de patients	Dose RT (Gy)	CT	Conservation vésicale (%)	Survie globale à 5 ans
Principales séries chirurgicales					
Stein	633	-	-	-	48
Dalbagni	181	-	-	-	36
Grossman	307	-	-	-	50
Shariat	888	-	-	-	59
Quelques séries récentes de chimioradiothérapie					
Erlangen	95	59,4	Carbo	41	47
	145		CDDP	47	62
	112		5FU-CDDP	61	74
Boston ⁶	348	# 64	CDDP 5FU-CDDP Taxol-CDDP	71	52
Australie	113	64	CDDP hebdomadaire	61	50
Italie	78	65	CDDP	70,5	71,8
Essai randomisé comparant radiothérapie et chimioradiothérapie					
Birmingham ¹	360	55-64	Pas de CT 5FU-MMC	87,3* 82,6*	35 48

Carbo : carboplatine ; CDDP : cisplatine ; CT : chimiothérapie ; FU : fluoruro-uracile ; MMC : mitomycine C ; RT : radiothérapie. D'après les réf. 4 et 5.

* À deux ans.

au rythme de 5 séances par semaine. Le repérage de la vessie se fait par tomodensitométrie, en sachant que le volume vésical dépend de son degré de réplétion. Le volume cible comporte l'ensemble de la vessie, le repérage de la zone tumorale étant souvent difficile. Il est habituel d'inclure les aires ganglionnaires de drainage, au vu de la grande lymphophilie de ces tumeurs. La radiothérapie seule permet d'obtenir une survie à 5 ans de 20 à 60 % et un taux de contrôle vésical de 50 à 60 %. Deux essais randomisés ont montré que la chimiothérapie améliore les résultats de la radiothérapie exclusive, tant en termes de contrôle local que de survie globale. Dans un essai récent, la survie sans récurrence à 2 ans est de 54 % pour la radiothérapie seule contre 67 % pour la chimioradiothérapie ($p = 0,02$).¹ La chimiothérapie était initialement fondée sur des sels de platine, le cisplatine donnant de meilleurs résultats que le carboplatine.

Plus récemment, l'association 5-fluoro-uracile et mitomycine C a également montré son intérêt par rapport à la radiothérapie seule : elle a l'avantage d'être plus facilement administrée en cas d'insuffisance rénale, situation qui n'est pas rare dans le cadre des carcinomes vésicaux.

De nombreuses séries ont montré que la résection endoscopique préalable à la chimioradiothérapie est un paramètre pronostique important. Il importe de minimiser la masse tumorale avant le traitement oncologique. Meilleure est la qualité de cette résection, meilleurs sont les résultats à long terme. C'est ainsi que, si un patient est candidat à une chimioradiothérapie, une nouvelle résection endoscopique de sa tumeur permettant d'obtenir une exérèse macroscopiquement complète de toutes les lésions visibles endovésicales est nécessaire. Certaines équipes proposent une évaluation à mi-parcours (45 à 50 Gy) : en cas de

persistance de la maladie endovésicale, une cystectomie de rattrapage est alors réalisée. Chez les patients âgés ou fragiles inopérables, il est souvent nécessaire d'adapter les doses de chimiothérapie et les modalités de l'irradiation. C'est tout l'intérêt des protocoles concentrés hypofractionnés qui nécessitent moins de séances et donc moins de déplacements pour les patients.

Indications

Il existe deux grands types d'indications : les patients réticents à une chirurgie radicale, ceux inopérables du fait de l'âge ou des comorbidités. Il est souvent difficile dans l'analyse des séries publiées de différencier ces deux indications. Cependant, les résultats obtenus sont assez homogènes. Les taux de conservation vésicale à 5 ans sont actuellement de l'ordre de 60 à 75 % et les taux de survie de 50 à 70 %, en fonction des caractéristiques de la population traitée. Ces taux de survie sont globalement comparables à ceux de la chirurgie (v. tableau), sachant qu'habituellement les patients traités par chimioradiothérapie sont plus âgés et ont plus de comorbidités que ceux traités par chirurgie. Un patient traité par chimioradiothérapie doit être très régulièrement surveillé, avec un examen clinique régulier, des endoscopies vésicales deux à trois fois par an et une tomodensitométrie abdomino-pelvienne au moins annuelle. Il est en effet à risque de rechute endovésicale qui nécessitera alors, si elle est réalisable, une cystectomie de rattrapage. Les facteurs pronostiques de réussite du traitement conservateur sont maintenant bien connus : résection endoscopique complète, tumeur limitée, plutôt de stade T2, sans urétéro-hydronéphrose et sans carcinome *in situ* associé. Une chimioradiothérapie peut être légitimement proposée à un patient qui a toutes ces caractéristiques et qui est réticent à la chirurgie radicale. Il n'y a cependant aucun essai de phase III qui ait comparé les deux modalités directement ; les résultats de la chimioradiothérapie ne sont donc connus que par des essais de phase II et des études

rétrospectives, les résultats étant cependant très cohérents d'une étude à l'autre. Il est possible de réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante avant la chimioradiothérapie pour augmenter la dose-intensité de la chimiothérapie et lutter contre la maladie micrométastatique. Dans les essais de phase III évaluant la chimiothérapie néo-adjuvante, certains patients ont été traités localement par radiothérapie. Cette approche n'a pas montré son efficacité dans un essai prospectif randomisé, spécifiquement dédié à la chimioradiothérapie mais qui n'a inclus cependant que peu de patients. La chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chimioradiothérapie apparaît donc une démarche logique en présence d'une lésion localement avancée. La toxicité tardive de cette approche est faible : en regroupant les données des essais prospectifs américains, le taux de toxicité tardive sévère (grade 3) n'est que de 5,4 % sans toxicité de grade 4 ni de décès secondaire au traitement. En termes

Les bons candidats à un traitement conservateur par chimioradiothérapie

- Lésion limitée plutôt T2
- Résection endoscopique macroscopiquement complète
- Pas d'urétéro-hydronephrose
- Pas de carcinome *in situ*
- Possibilité de recevoir du cisplatine
- Possibilité d'un suivi urologique régulier

de qualité de vie, une étude prospective française a montré que la fonction urinaire restait normale ou satisfaisante chez plus de 70 % des patients après 5 ans de suivi.² Dans la série de Harvard, 85 % des patients gardent une bonne fonction vésicale et 50 % des hommes une activité sexuelle.

Conclusion

Aucune étude randomisée n'a comparé le traitement conservateur par

chimioradiothérapie à la cystectomie. Cependant, les données des études disponibles sont suffisamment concordantes pour permettre à l'Association européenne d'urologie de conclure que la chimioradiothérapie, pour des patients sélectionnés, est une alternative validée à la chirurgie.³ •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477-88.
2. Lagrange JL, Bascoul-Mollevi C, Geoffrois L, et al. Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:172-8.
3. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2012;63:45-57.
4. Biagioli MC, Fernandez DC, Spiess PE, Wilder RB. Primary bladder preservation treatment for urothelial bladder cancer. *Cancer Control* 2013;20:188-99.
5. Ott OJ, Rodel C, Weiss C, et al. Radiochemotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:557-65.
6. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705-11.

suite de la p. 1392 Elle ne permet pas, en revanche, de déterminer la profondeur de l'envahissement vésical puisque le prélèvement de la lésion n'est pas possible.

Résection endoscopique

Elle permet le diagnostic positif de tumeur de la vessie par analyse anatomo-pathologique des copeaux de résection. Elle est réalisée sous anesthésie générale ou rachianesthésie au cours d'une hospitalisation classique ou ambulatoire. L'arrêt des traitements anticoagulants est indispensable, en raison du risque hémorragique lié à l'intervention, et ce geste doit être réalisé en l'absence d'infection urinaire, c'est-à-dire avec un ECBU préopératoire négatif. La résection doit être aussi complète et profonde que possible pour pouvoir classer la tumeur en tumeur infiltrant le muscle ou non.³

L'examen anatomo-pathologique des copeaux de résection doit préciser :

- le type histologique, le plus souvent carcinome urothélial ;
- le stade en fonction de la dernière classification TNM (2009) en distinguant les tumeurs n'infiltrant pas la musculature (Ta, Tis ou T1) des tumeurs infiltrant la musculature (T2 au moins) ;
- le grade en distinguant les lésions de bas grade des lésions de haut grade.

Examens paracliniques du bilan d'extension

TDM thoraco-abdomino-pelvienne

En cas de tumeur de la vessie infiltrant le muscle, l'examen thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste et temps tardif est l'examen de référence. Il permet de